

<https://helda.helsinki.fi>

Varhainen sikiön kasvun hidastuminen - onko synnytykselle vaihtoehtoa?

Forsbom, Otto

2018

Forsbom , O & Räsänen , J 2018 , ' Varhainen sikiön kasvun hidastuminen - onko synnytykselle vaihtoehtoa? ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 4 , Sivut 409-414 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14165> >

<http://hdl.handle.net/10138/302149>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Otto Forsbom ja Juha Räsänen

Varhainen sikiön kasvun hidastuminen – onko synnytykselle vaihtoehtoa?

Sikiön kasvun hidastuminen on länsimaissa merkittävimpiä lapsikuolleisuuden ja lasten sairauksien aiheuttajia. Kasvun hidastuminen jaetaan varhaiseen, ennen 32. raskausviikkoa alkavaan ja myöhäiseen, 32. raskausviikon jälkeen ilmaantuvaan. Sikiön kasvua ja vointia arvioidaan kaikukuvauksella. Kasvun hidastumisen määritelmä on, ettei sikiö saavuta kasvupotentiaaliaan. Normaali painoisenkin sikiön kasvu voi siis olla hidastunut. Sikiön normaali kehitys vaatii toimivaa istukkaa, ja länsimaissa merkittävin sikiön kasvun hidastumista aiheuttava tekijä on istukan toimintahäiriö, johon ei toistaiseksi tunneta parantavaa hoitoa. Hoitovaihtoehtoina on kokeiltu arginiinia ja sildenafiliä sekä sikiön kohdunsisäistä ravitsemusta. Uudeksi hoitovaihtoehdoksi on esitetty keinokohtua, josta on alustavissa eläinkokeissa saatu lupaavia tuloksia.

Normaali sikiön kasvu vaatii riittävän istukan toiminnan, jotta sikiö saa tarvitsemansa ravinteet ja kaasujenvaihdon. Istukan toimintahäiriö vähentää sikiön ravinteiden ja hapen saantia ja voi johtaa sikiön kasvun hidastumiseen (intrauterine growth restriction, IUGR) (1). Istukan huono toiminta voi olla seurausta äidin yleissairauksista, istukkaan liittyvistä sairauksista tai istukan subkliinisestä tulehduksesta (2). Sikiön kasvun hidastumisella tarkoitetaan sitä, että sikiö ei saavuta kasvupotentiaaliaan. (3) Kasvun hidastuminen liittyy kohtukuolemiin ja lisääntyneeseen vastasyntyneiden kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen.

Pienipainoisuus raskauden keston nähden (small for gestational age, SGA) tarkoittaa sikiön koon asettumista pienimpään kymmenekseen (2). Näistä pienistä lapsista arviolta 50–70 % on terveitä (2). Pelkkä sikiön koko ei siis riitä sikiön kasvun hidastumisen diagnosoimiseen, ja toisaalta kasvultaan hidastunut sikiö voi olla normaalikokoinen. Kasvun hidastumiselle ei ole vakiintunutta määritelmää, mutta asian tuntijoiden yhteislausumassa sikiön varhaisen kasvun hidastumisen määritelmäksi on ehdotettu 1) vartalon ympäryksen jäämistä alle kolmen persentiilin käyrälle, 2) napavaltimon poikkeavaa verenvirtausprofiilia tai 3) pienim-

pään kymmenykseen asettuvaa vartalon ympärystä yhtäikaa kohtuvaltimon tai napavaltimon poikkeavan verenvirtausprofiilin kanssa (4).

Sikiön kasvun hidastuminen jaetaan raskauden keston perusteella varhaiseen ja myöhäiseen. Varhaiseksi katsotaan kasvun hidastumisen, joka todetaan ennen 32. raskausviikkoa (5). Sikiöstä johtuvien syiden lisäksi sen yleinen syy on istukan poikkeava kehitys.

Istukan vajaatoiminnasta johtuvan sikiön kasvun hidastumisen parantavia hoitokeinoja ei ole, vaan raskautta seuraamalla pyritään löytämään optimaalinen synnytysajankohta (6).

Sikiön kasvun hidastumisen syyt ja mekanismit

Kasvun hidastumisen taustalla voi olla sikiöstä, istukasta tai äidistä johtuvia syitä. Kehittyneissä maissa muut kuin sikiöperäiset syyt ovat yleensä istukasta johtuvia (3). Kehittyvissä maissa äidin aliravitsemus ja infektiot ovat merkittäviä tekijöitä. Sikiöperäisistä syistä kromosomipoikkeavuudet aiheuttavat 5–20 % kaikista kasvun hidastumisista (7). Muita sikiöperäisiä kasvun hidastumisen syitä ovat geneettiset oireyhtymät (noin 10 %), sikiön infektiot (5–10 %) ja aineenvaihduntasairaudet (8). Sikiön kasvun

hidastumisen riskitekijöitä esitellään **TAULUKOS-
SA.**

Sikiö mukautuu heikentyneeseen istukan toimintaan monin tavoin, mikä myöhemmin elämässä voi aiheuttaa laaja-alaista sairastuvuuden lisääntymistä (1). Istukan verisuonisto rakentuu raskauden ensipuoliskolla ja on rakenteellisesti valmis 20.–22. raskausviikkoon mennessä. Istukan vajaatoimintaan on yhdistetty puutteellinen trofoblasti-invasio, jonka takia kohdun spiraalivaltimoiden muovautuminen on vähentynyt. Tämän takia kohdun verenkierron sopeutuminen raskauteen ei ole tapahtunut normaalisti, mikä aiheuttaa häiriöitä istukan endokriinisissä toiminnoissa ja erilaisissa verisuonikasvutekijöissä (9,10).

Kasvun hidastumisen tutkiminen

Kasvun hidastumista voidaan epäillä jo sikiön rakennekaikukuvauksen yhteydessä, joka yleensä tehdään raskauden puolivälissä. Varhaisin istukan vajaatoimintaa ennustava löydös on kohtuvaltimon poikkeava verenvirtausprofiili dopplerkaikukuvauksessa. Se voidaan havaita toisen raskauskolmanneksen alkupuolella (11). Jos syntyy epäily sikiön kasvun hidastumisesta, perusselvityksiin kuuluu sikiön rakenteiden huolellinen tutkiminen ja lapsiveden määrän arviointi. Vahvimmin istukan vajaatoimintaan liittyvä löydös sikiön rakenteissa on lyhyt reisilu (12). Sikiön kromosomiston selvittely on aiheellista varhain ilmaantuvan kasvun hidastumisen yhteydessä, etenkin jos rakennekaikukuvauksessa löydös on poikkeava tai lapsiveden määrä runsas. Lisäksi on syytä selvittää, ilmeneekö viitteitä raskaudenaikaisesta infektiosta (syto-megalovirus, toksoplasmoosi, parvo-, vihuri- ja tuhkarokko) tai sikiön geneettisestä oireyhtymästä.

Jos raskauteen liittyy merkittäviä sikiön kasvun hidastumisen riskejä, kuten lyhentynyt reisilu tai runsaskaikuinen suolisto, arvioidaan sikiön koko kolmannen raskauskolmanneksen alussa, yleensä 26.–28. raskausviikolla.

Normaalisti napavaltimon verenvirtausvas-
tus vähenee raskauden edetessä. Napavaltimon poikkeava verenvirtausprofiili dopplerkaikukuvauksessa viittaa istukan vajaatoimintaan.

TAULUKKO. Sikiön kasvun hidastumisen riskitekijöitä.

Riskitekijä	Kerroin- suhde (OR)	Vaihtelu- väli
Aiempi kohtukuolema	6,4	(0,8–52,6)
Munuaisten vajaatoiminta	5,3	(2,8–10,0)
Kasvun hidastuminen aiemmassa raskaudessa	3,9	(2,1–7,1)
Raskas päivittäinen harjoittelu	3,3	(1,5–7,2)
Kokaiinin käyttö	3,2	(2,4–4,3)
Äidin ikä yli 40 vuotta	3,2	(1,9–5,4)
Äidin kohonnut verenpaine	2,6	(2,3–3,1)
Uhkaava keskenmeno	2,6	(1,2–5,6)
Pre-eklampsia	2,3	(1,2–4,2)
Ensisynnyttäjäjyys	1,9	(1,8–1,9)
Diabetes	1,6	(1,5–2,3)
Koeputkihedelmoitus	1,6	(1,3–2,0)
Painoindeksi yli 30 kg/m ²	1,5	(1,3–1,7)
Tupakointi	1,4	(1,2–1,7)
Aiemmassa raskaudessa todettu pre-eklampsia	1,3	(1,2–1,4)

Napavaltimon verenvirtausprofiili heijastelee istukan tertiäärisissä nukkalisäkkeissä olevien pikkuvaltimoiden lukumäärää. Kun sikiön napavaltimon poikkeava verenvirtausprofiili todetaan, voidaan karkeasti arvioida, että noin 50–60 % istukan tertiääristen nukkalisäkkeiden pikkuvaltimoista ei toimi. Tällöin yli puolet istukan toimintakapasiteetista on menetetty (13).

Synnytsajankohdan valinta

Sikiön eloonjäämisen todennäköisyys suurenee raskauden edetessä, minkä vuoksi raskautta pyritään jatkamaan niin pitkään kuin sillä saavutettava etu on suurempi kuin siihen liittyvät riskit. Käytännössä raskauden pitkitämiseen liittyvä riski sikiölle tarkoittaa kohtukuoleman riskiä tai sikiön hapenpuutteen aiheuttamaa pysyvän elinvarion riskiä. Sikiön selviytymismahdollisuudet paranevat raskausviikon 28 jälkeen ja ovat raskausviikon 32 jälkeen lähes samat kuin täysiaikaisena syntyneen. Sikiön selviytymisennustetta parantavat glukokortikoidin antaminen ennen synnytystä ja magnesiuminfuusio aivojen suojaamiseksi (14,15).

Sikiön kasvua seurataan kaikukuvauksin. Tämän lisäksi kaikukuvauksen avulla voidaan arvioida sikiön hyvinvointia seuraamalla sikiön raajojen ja vartalon liikkeitä sekä hengitysliekkkeitä (16). Istukan, kohdun ja sikiön verenkierron arviointi on tärkeää sikiön hyvinvoinnin arvioinnissa. Uusien kaikukuvausmenetelmien, kuten sikiön sydämen kammioseinämien liikkeen (speckle tracking) arvioinnin, hyödyllisyyttä selvitetään (17). Myös lapsivesinäytteestä mitattavien biokemiallisten merkkiaineiden, kuten erytropoietiinin, merkitystä sikiön hyvinvoinnin arvioinnissa istukan vajaatoiminnan yhteydessä tutkitaan (18).

Jos sikiön kasvun hidastuminen todetaan, mutta virtausmuutoksia ei, kasvua seurataan 10–14 päivän välein. Mikäli sikiö kasvaa ja napasuonten virtaukset ovat normaalit, on ennuste hyvä eikä synnytyksen käynnistämiseksi ole aiheutta. Jos napavaltimon verenvirtausprofiili on poikkeava, sikiön vointia on syytä seurata tarkemmin. Tällöin kartoitetaan, onko viitteitä sikiön laskimopaineen noususta (poikkeava laskimotiehyen tai systeemilaskimon verenvirtaus), aivojen saaman veren happipitoisuuden pienenemisestä (poikkeava aortan istmisen alueen verenvirtaus) tai sikiön mahdollisesta hapenpuutteesta (keuhkoverenkierron poikkeava verenvirtausvastus).

Synnytyssuunnitelma tehdään tapauskohtaisesti. On muistettava, että jos napavaltimon verenvirtaus on poikkeava, istukan toiminnallinen kapasiteetti voi olla alatiesynnytyksen kannalta riittämätön.

Syntymänjälkeinen ennuste

Kasvun kiihtyminen ja oman kasvupotentiaalin mukaisen kasvukäyrän lähestyminen ensimmäisten kahden elinvuoden aikana, saavutuskasvu (catch-up growth), on tyypillistä lapsille, jotka ovat kärsineet istukan vajaatoiminnan aiheuttamasta kasvun hidastumisesta kohdussa. Kasvun kiihtyminen on yhdistetty ylipainoon, diabetekseen ja kardiovaskulaariin riskeihin aikuisiässä (19). On esitetty, että kasvun hillitseminen erityisellä vastasyntyneen ravitsemuksella vähentäisi myöhemmän lihavuuden riskiä (20). Toisaalta huonoimmat kognitiiviset tai-

Ydinasiat

- ▶ Sikiön kasvun hidastuminen on merkittävä lasten kuolleisuuden ja sairauksien esiintyvyyden aiheuttaja länsimaissa.
- ▶ Kasvun hidastuminen on useimmiten istukkaperäistä.
- ▶ Parantavaa kasvun hidastumisen hoitoa ei ole.
- ▶ Kasvun hidastumiseen kehitetään lääke- ja ravitsemushoitoja sekä kohdun ulkopuolista hoitoa eli keinokohtua.

dot kehittyvät niille lapsille, joilla ei todeta kiihtynyttä syntymänjälkeistä kasvua (21).

On kuitenkin todennäköistä, että kiihtynyt syntymänjälkeinen kasvu on istukan vajaatoiminnasta kärsineille sikiöille mielekkäintä kokonaisriskien kannalta, vaikka siihen on yhdistetty sairastuvuuden lisääntymistä myöhemmällä iällä. Tämän takia sikiön kohdunsisäinen hoito voisi olla parempi vaihtoehto pitkäaikaisriskien vähentämiseksi (22).

Kohdunsisäinen hoito

Lääkehoidot. Normaalissa raskaudessa äidin systeeminen endoteelin toiminta tehostuu lisääntyneen typpioksidin tuoton ja vähentyneen vasokonstriktion vuoksi. Pre-eklampsiaa sairastavien typpioksidituotanto ja endoteeli-peräinen verisuonten laajentuminen on vähentynyt, mikä johtaa verisuonten supistumistaipumuksen lisääntymiseen. Typpioksidi, joka syntyy arginiinista typpioksidisyntaasilla (NOS), laajentaa verisuonia, minkä vuoksi arginiinia on tutkittu mahdollisena sikiön kasvun hidastumisen hoitona. Varhaiset tutkimustulokset vaikuttivat lupaavilta, mutta kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa ei todettu raskauden keston pidentymistä, syntymäpainon nousua tai tehostetun hoidon tarpeen vähentymistä (23). Nykytiedon perusteella arginiinia ei pidetä suositeltavana sikiön kasvun hidastumisen hoitona.

Tyyppin 5 fosfodiesteriäsin (PDES) estäjiä on pidetty toisena mahdollisena istukan vaja-toiminnan lääkehoitona, sillä ne estävät typpi-oksidiin viestimolekyylinä toimivan syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) hajoamista ja voivat siten aiheuttaa systeemistä vasodila-taatiota ja lisäksi parantaa istukan verenkiertoa, joka on heikentynyt istukkaperäisen kasvun hidastumisen yhteydessä. Raskauksissa, joita istukan vajaatoiminta komplisoi, sildenafili on lisännyt sikiön vartalon kasvua verrattuna sitä saamattomiin (24). Sildenafili on tutkimuk-sessa lisännyt lapsiveden määrää sekä vähen-tänyt keisarileikkauksen ja vastasyntyneiden tehohoidon tarvetta raskauksissa, joissa lapsi-veden määrän on todettu vähentyneen ilman sikiökalvojen puhkeamista raskausviikolla 30 (25). Sildenafilin ei ole todettu aiheut-tavan sikiövaurioita (26). Käynnissä olevassa STRIDER-tutkimuksessa (sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction) selvitetään etenevästi sil-denafiliin hyödyllisyyttä vaikean ja varhaisen kasvun hidastumisen hoidossa.

Sikiön ravinnonsaannin parantaminen. Istukan vajaatoiminnan yhteydessä sikiön ra-vinteidensaanti on häiriintynyt, joten ratkai-suksi on esitetty suoraa ravinnelisää sikiölle (27). Ihmistutkimuksessa neljälletoista kasvu-häiriöiselle sikiölle asennettiin suora yhteys na-palaskimoon ja annettiin sen kautta proteiini-lisää ja glukoosia. Lisäksi yhdessä raskaudessa käytettiin korkeapaineista happilisää. Tutki-muksessa ravitsemus lisäsi syntymäpainoa ja mahdollisti raskauden pidemmän jatkumisen osassa tapauksista. Käytettävissä ei kuitenkaan ole sikiön ravitsemukseksi soveltuvia kaupalli-sia valmisteita, ja lisää kokeellisia tutkimuksia tarvitaan ennen kuin hoitokeino on sovel-lettavissa ihmisraskauksiin.

Keinokohthu kokeellisessa lammasmallissa

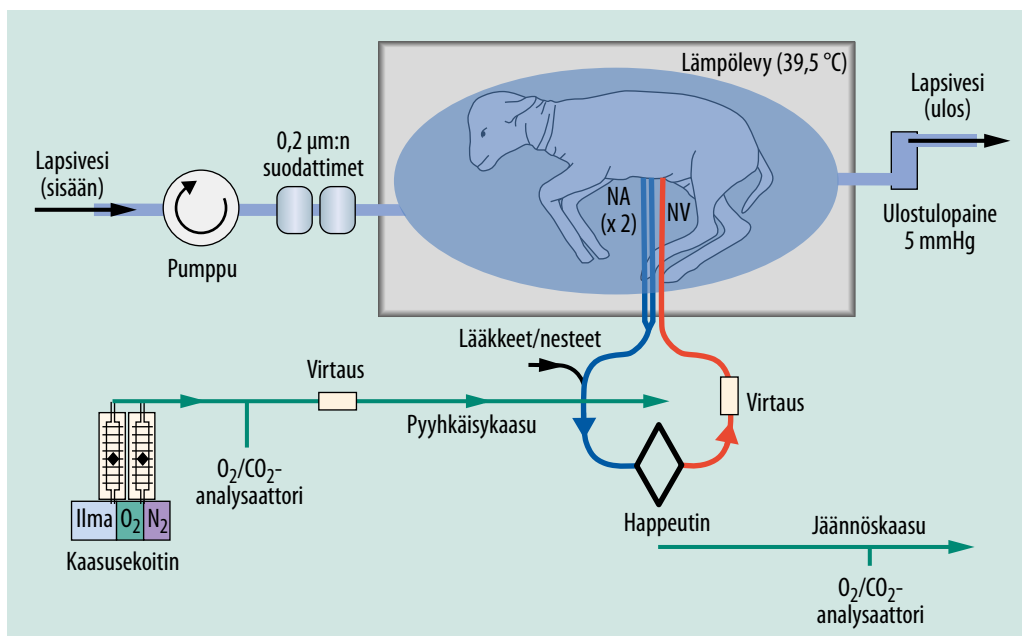
Sikiön kasvun hidastuminen voi johtaa hyvin varhaiseen synnytykseen. Hyvin ennenaikai-sesti syntyneiden lasten hoidossa keinokohthu (KUVA) vaikuttaa houkuttelevalta ratkaisulta, koska se vastaisi sikiön normaalia fysiologista

ympäristöä, jossa kaasujenvaihdosta vastaisi is-tukka. Keinokohthu onkin pyritty kehittämään ainakin 1950-luvulta lähtien.

Keinokohdun kehityksessä yleisimmin kohdattu ongelma on ollut sikiön sydämen kuormittuminen ulkoisen pumpun ja veren happeuttajan aiheuttaman kuorman vuoksi. Pumputtomilla järjestelmillä, joissa sikiön oma sydän kierrättää verta, on päästy parempiin tu-loksiin. Silti useimmat yritykset olivat lyhytke-s-toisia ja päättyivät verenkierron pettämiseen. Onttokuitulevyteknologia on mahdollistanut lähes vastuksettomat happeuttimet ja siten pumputtoman järjestelmän, jota käytettäessä ei ole todettu 105 päivän ikäisten tai sitä vanhem-pien sikiöiden sydämen pettämistä. Järjestel-mään kehittyi pieni vastus napanuorayhteyttä käytettäessä, ja verenkierron itsesäätelyä kehit-tyi jossain määrin (28).

Toinen haaste on ollut sikiön verenkierron järjestäminen. Aiemmissa tutkimuksissa on py-ritty käyttämään napanuoraa verireittinä, mutta verisuonten supistusherkkyyden vuoksi tämä reitti on ollut ongelmallinen. Vaihtoehtoisesti on käytetty sikiön kaulavaltimoa ja -laskimoa, johon kuitenkin liittyvät kanyylien irtoamisen vaara, epäfysiologiset laskimoverenkierron virtausolosuhteet ja liian suuri virtausvastus valtimopuolella (28). Käyttämällä erittäin ly-hyitä neuloja ja paikallista spasmolyyttiä yhdis-tettynä atraumaattiseen tekniikkaan napasuonia on onnistuttu käyttämään sikiön verenkierron ylläpitoon fysiologista verenkiertoa vastaavas-ti (28). Napanuoraa jätettiin sikiön ja kany-lointipaikan välille 5–10 cm, mikä mahdollisti sikiön liikkumisen ilman kanyylin irtoamista. Tutkimuksessa käytetyn happeuttamisjärjestel-män veritilavuuskin vastasi vastaavan kokoisen sikiön istukan veritilavuutta.

Sikiöille on aiemmissa keinokohduttutkimuk-sissa kehittynyt herkästi hankalia infektioita, jotka ovat rajoittaneet hoitoaikaa keinokohdus-sa. Lapsivesi on vaihdettu säännöllisin väliajoin. Uusimmassa tutkimuksessa käytettiin aluksi avointa nesteastiaa, ja nestekierto kulki suodat-timien kautta. Tämän jälkeen siirryttiin puolik-si suljettuun kiertoon niin, että lapsivesi vaihtui jatkuvasti, mutta infektioita esiintyi edelleen kolmella viidestä tutkimuslampaasta. Näistä



KUVA. Kokeellisessa lammastyössä käytetty keinokohtumalli (28). NA = napavaltimo, NV = napalaskimo

viidestä lampaasta yksi pystyttiin kuitenkin vieroittamaan keinokohdusta. Sen vuoksi kehitettiin suljetun jatkuvan nestekierron järjestelmä, joka mahdollisti järjestelmän käytön aikaisemmassa raskauden vaiheessa (100–115 päivää), jolloin lampaiden keuhkojen kehitysvaihe vastaa ihmisen keuhkojen kehitystä raskausviikoilla 22–24 (28). Tätä järjestelmää käytettäessä ei esiintynyt sikiön merkittäviä infektioita.

Huomionarvoinen piirre käytetyssä järjestelmässä oli suljettu nesteympäristö, jossa neste vaihtui jatkuvasti. Tämä toi monia etuja, joista tärkein oli keuhkojen pitäminen nesteen täytteinä ja normaali vastus, joka on välttämätön hengitystiepaineen ylläpitämiseksi, joka saa aikaan keuhkojen kasvun ja kehityksen (29). Lisäksi neste suojaa sikiötä ulkomaailmalta. Lapsiveden nieleminen auttaa lisäksi ylläpitämään sikiön nestetasapainoa ja saattaa toimia lisäreittinä ravitsemukselle (KUVA) (28).

Veren hyyttymisen estämiseksi keinokohtu-järjestelmässä käytetään hepariinia, minkä vuoksi on epäilty sikiön aivoverenvuodon riskin suurenevan. Tutkimuksessa happeutuksessa on kuitenkin pystytty käyttämään tavanomaiseen veren kehonulkoiseen happeut-

tamiseen (ECMO) verrattuna pienempää hepariiniannosta, jolla hyyttymisaika (ACT) on 150–180 sekuntia (28). Hyvin ennenaikaisena syntyneiden sikiöiden aivoverenvuotojen on toisaalta todettu osin johtuvan hoitotoimien haittavaikutuksista (30).

Lopuksi

Sikiön varhainen kasvun hidastuminen on merkittävä perinatologinen ongelma, jonka hoitona on mahdollisimman optimaalinen synnytysajankohta. Raskaudenaikaisten hoitojen kehityksessä ja sikiön voimien arvioinnin parantuuessa synnytysajankohtaa voidaan toivottavasti turvallisesti siirtää myöhemmille raskausviikoille.

Tutkimus keskittyy nykyisin sikiön kohdun-sisäisten kasvuedellytysten parantamiseen ja nykyistä fysiologisempaan raskauden jälkeiseen hoitoon. Hoitoja yhdistämällä voitaneen jatkossa paitsi arvioida sikiön vointia ja vastetta hoitoon, myös optimoida, milloin sikiö hyötyy eniten siirtymisestä kohdun-sisäisestä kohdun-ulkoiseen hoitoon. Eläinkokeiden perusteella keinokohtu voi jatkossa muuttaa merkittävästi sikiön varhaisen kasvun hidastumisen hoitoa. ■

KIRJALLISUUTTA

- Henriksen T. Foetal nutrition, foetal growth restriction and health later in life. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:4–8.
- The investigation and management of Small-for-Gestational-Age fetus. Green-top guideline No. 31. Minor revisions. Royal college of Obstetrician & Gynaecologists 2014.
- Aviram R, T BS, Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction: clinical and pathological differences. *Early Hum Dev* 2010;86:59–63.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, ym. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333–9.
- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, ym. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:99–105.
- Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, ym. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162–72.
- Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998;92:1044–55.
- Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, ym. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211–22.
- Zhang S, Regnault T, Barker PL, ym. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients* 2015;7:360–9.
- Lyall F, Young A, Boswell F, ym. Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery. *Placenta* 1997;18:269–76.
- Aquilina J, Barnett A, Thompson O, ym. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:163–70.
- Papageorgiou AT, Fratelli N, Leslie K, ym. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:507–11.
- Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:449–58.
- Roberts D, Brown J, Medley N, ym. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;21:3.
- Schandel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, ym. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk of cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276:1805–10.
- Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, ym. Obstetric management of IUGR. *J Prenat Med* 2009;3:6–9.
- DeVore GR, Polanco B, Satou G, ym. Two-dimensional speckle tracking of the fetal heart: a practical step-by-step approach for the fetal sonologist. *J Ultrasound Med* 2016;35:1765–81.
- Seikku L, Rahkonen L, Tikkanen M, ym. Amniotic fluid erythropoietin and neonatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction before 34 gestational weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:288–94.
- Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol* 2010;34:207–10.
- Chomtho S, Wells JC, Williams JE, ym. Infant growth and lateral body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1776–84.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, ym. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804–10.
- Harding JE, Bloomfield FH. Prenatal treatment of intrauterine growth restriction: lessons from the sheep model. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2:182–92.
- Winer N, Branger B, Azria E, ym. L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr* 2009;28:243–8.
- von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, ym. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG* 2011;118:624–8.
- Maier M, Sayyed TM, Elkhouly N. Sildenafil citrate therapy for oligohydramnios: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017;129:615–20.
- Dunn L, Greer R, Flenady V, ym. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2017;41:81–8.
- Tchirikov M, Zhumadilov ZS, Babayeva G, ym. The effect of intraumbilical fetal nutrition via a subcutaneously implanted port system on amino acid concentration by severe IUG human fetuses. *J Perinat Med* 2017;45:227–36.
- Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, ym. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun* 2017;8:15112.
- Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 2007;83:789–94.
- Wong J, Shah PS, Yoon EW, ym. Inotrope use among extremely preterm infants in Canadian neonatal intensive care units: variation and outcomes. *Am J Perinatol* 2015;32:9–14.

OTTO FORSBOM, LL, erikoistuva lääkäri

JUHA RÄSÄNEN, professori, osastonylilääkäri

HYKS, Naistenklinikka, sikiölääketieteen keskus

SIDONNAISUDET

Otto Forsbom: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Mylan)

Juha Räsänen: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Early onset fetal growth restriction – is there an alternative to childbirth?

Fetal growth restriction is a major risk factor for fetal and neonatal death and morbidity. Early onset fetal growth restriction develops before 32 gestational weeks, late onset after that. Ultrasound imaging is used to assess fetal growth and well-being. The definition of fetal growth restriction is that the fetus does not reach its individual growth potential. Normal fetal development requires normally functioning placenta. Placental insufficiency is the most common cause of fetal growth restriction in developed countries. There is no known curative treatment for placental insufficiency. Maternally administered pharmacologic agents, such as L-arginine and sildenafil have been studied in human pregnancies. Intrauterine fetal nutrition has also been investigated as a possible treatment option. A recent study on sheep fetuses with an extrauterine system that physiologically supports the extreme premature lamb (artificial uterus) revealed promising results.